



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.14 (2023/07/06)

目 次

各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- すべてのオピオイド系鎮痛薬の処方情報を改訂して安全使用のための新たな指針を追加
— 不必要な処方を低減するための改訂など.....2

【英MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Vol.16, issue 10, May 2023
 - 直接作用型経口抗凝固薬(DOAC):新たな小児用製剤が利用可能;および腎機能障害患者における用量調節に改めて注意喚起 11

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用した結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

各国規制機関情報

Vol.21 (2023) No.14 (07/06) R01

【 米FDA 】

- すべてのオピオイド系鎮痛薬の処方情報を改訂して安全使用のための新たな指針を追加
 - 不必要な処方を低減するための改訂など

FDA updates prescribing information for all opioid pain medicines to provide additional guidance for safe use — Includes updates to help reduce unnecessary prescribing

Drug Safety Communication

通知日:2023/04/13

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-prescribing-information-all-opioid-pain-medicines-provide-additional-guidance-safe-use>

<https://www.fda.gov/media/167058/download>

(抜粋)

◇概要

米国食品医薬品局 (FDA) が取り組んでいる米国におけるオピオイドクライシス対策の1つとして、強力な作用を有するオピオイド系鎮痛薬^Aの使用に関する新たな指針を追加するため、処方情報のさまざまな項目の改訂作業を行っている^B。オピオイド系鎮痛薬は、処方通りに使用されれば重要な治療選択肢の1つとなるが、誤用・乱用^C、嗜癖、過量服用、死亡など、重大なリスクも伴う。

オピオイド系鎮痛薬の処方・調剤数は全体として大幅に減少してきているが、処方オピオイド鎮痛薬が関わっている過量服用死 (overdose death) には減少傾向がみられていない。また、データからは以下のことも示唆される。

- 十分な疼痛管理に必要な用量および使用期間は、疼痛の原因や個々の患者の背景因子によって異なるが、外来における急性疼痛症状の治療では、多くの場合、必要なオピオイド系鎮痛薬はわずか数日分である。
- 外科手術後にオピオイド系鎮痛薬を使用する患者は、使用しなかった錠剤が残ることが往々にしてあり、それが、小児やティーンエイジャーなど身近な人も含めた偶発的使用、誤用・乱用、嗜癖、および過量服用のリスクをもたらす可能性がある。
- 徐放性/長時間作用性 (ER/LA) ^Dのオピオイド系鎮痛薬にはその特性に伴う特有のリスクがあるため、重度で持続性の疼痛のある患者のみに使用すべきである。

^A opioid pain medicines オピオイド系鎮痛薬とその用法に関する注意、対策に関する詳細は以下のサイトを参照:

<https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/opioid-medications>

^B オピオイド系鎮痛薬の処方情報の主な改訂点に関する新旧対照表は下記サイトを参照:

<https://www.fda.gov/media/167056/download>

^C 処方鎮痛薬の誤用・乱用に関しては以下のサイトを参照:

Educational Resources: Misuse of Prescription Pain Relievers

<https://www.fda.gov/drugs/resources-you-drugs/educational-resources-misuse-prescription-pain-relievers>

^D extended-release/long-acting

FDAは、利用可能なデータをレビューした結果、オピオイド誘発性痛覚過敏(OIH)^Eに関する新たな警告も必要であると結論した。OIHとは、鎮痛のために処方され、使用されるオピオイド系薬が疼痛の増加(痛覚過敏)、または疼痛への過敏(アロディニア)^Fを引き起こすことをいう。OIHはオピオイド系薬の用量にかかわらず起こり得るが、用量が増加するほど、また使用期間が長期になるほど発生頻度が高まる可能性がある。OIHは見分けることが困難な場合があり、その結果オピオイド系薬を増量して症状の増悪や呼吸抑制のリスク上昇に至るおそれがある。

◇オピオイド系鎮痛薬について

- オピオイド系鎮痛薬は、他の治療法や医薬品で十分な鎮痛効果が得られない場合、疼痛管理に役立つ強力な処方薬である。しかしながら、オピオイド系鎮痛薬には、誤用・乱用、嗜癖、過量服用、死亡など、重大なリスクも伴う。
- 処方オピオイド鎮痛薬は、即放性(IR)^G製剤と、徐放性/長時間作用性(ER/LA)製剤の2種類に大別される。IR製剤は通常、急性疼痛に対して、必要に応じ4～6時間ごとに使用される。ER/LA製剤は長期の治療を要する重度の持続性疼痛で、他の治療法では十分な鎮痛効果が得られない場合に、1日1回か2回のみ(個々の製品および患者によって異なる)使用される。
- オピオイド系鎮痛薬は、錠剤、カプセル、トローチ、舌下錠、経皮吸収パッチ、点鼻スプレー、注射液など、さまざまな剤型の製品がある。
- オピオイド系鎮痛薬によくみられる副作用には、傾眠状態、浮動性めまい、悪心、嘔吐、便秘、身体的依存、呼吸緩徐、呼吸困難などがある。
- 患者自身または家族に物質使用障害や精神疾患の既往がある場合、オピオイドの嗜癖、誤用、乱用のリスクが高まる。
- Naloxone^Hは、オピオイド系薬の過量服用または過量服用が疑われる場合に用いられるオピオイド拮抗薬であり、救命に役立つ。Naloxoneは、米国内の各州の要件やガイドラインにもとづき広く利用可能となっている。オピオイド過量服用のリスクの高い患者に対しては、オピオイド系薬の処方時に必ずnaloxoneの同時処方を検討すること。2023年3月に、FDAはnaloxoneの点鼻スプレー製剤を処方箋不要のOTC薬として販売することを承認した^I。

◇医療従事者向け詳細情報

- FDAが取り組んでいる米国のオピオイドクライシス対策の1つとして、強力な作用を有するオ

^E opioid-induced hyperalgesia

^F 異痛症とも言う。(訳注)

^G immediate-release

^H Naloxoneに関する詳細情報は以下のサイトを参照:

<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-about-naloxone>

^I FDAのニュースリリース”FDA Approves First Over-the-Counter Naloxone Nasal Spray”参照:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-over-counter-naloxone-nasal-spray>

ピオイド系鎮痛薬の処方に新たな指針を追加するため、処方情報のさまざまな項目の改訂作業を行っている。オピオイド系鎮痛薬の処方・調剤数は全体として大幅に減少してきているが、処方オピオイド鎮痛薬が関わっている過量服用死の件数には減少傾向がみられていない。また、データからは以下のことも示唆される：

- 各種外科手術や筋骨格系損傷に伴う疼痛など、外来で治療される急性疼痛症状の多くでは、十分な鎮痛効果を得るために必要な用量や治療期間は疼痛の原因や個々の患者の背景因子により異なるものの、オピオイド系鎮痛薬の必要量はわずか数日分である。
- 外科手術後のオピオイド系鎮痛薬の院外使用では、使用しなかった錠剤が残ることが往々にしてあり、これらの残薬を適切に処理しなかった場合、非医療的用途、偶発的曝露、過量服用などのきっかけとなる。
- 徐放性/長時間作用性(ER/LA)のオピオイド系鎮痛薬はその特性に伴う特有のリスクがあることから、重度で持続性の疼痛で、長期にわたり連日オピオイド系鎮痛薬を要し、かつ他の治療法では十分な鎮痛効果が得られない患者にのみ使用すべきである。
- またFDAは、オピオイド誘発性痛覚過敏(OIH)に関する新たな警告を追加する作業を行っている。OIHとは、オピオイド系薬が疼痛の増加(痛覚過敏)、または疼痛への過敏(アロディニア)を引き起こすことをいう。OIHはオピオイド系薬の用量にかかわらず起こり得るが、用量が増加するほど、また使用期間が長期になるほど発生頻度が高まる可能性がある。OIHは見分けることが困難な場合があり、その結果オピオイド系薬を増量してOIHの増悪や呼吸抑制のリスク上昇に至るおそれがある。患者にOIHの発現が疑われた場合、使用中のオピオイド系薬の用量の適切な減量、または他のオピオイド製品(忍容性があれば)への安全なスイッチングを慎重に検討すること。OIHには以下のような症状がある。
 - オピオイド系鎮痛薬を増量しても痛みが増加する。
 - オピオイド系鎮痛薬を減量すると痛みが軽減する。
 - 通常は痛みを感じない刺激への過敏症(オピオイド耐性やオピオイド退薬症候に該当しない場合)
- すべてのオピオイド系鎮痛薬について、患者の個々の治療目的に従い、最小有効用量を最短期間処方すること。過量服用のリスクはオピオイド系鎮痛薬の用量増加に伴って高まるため、低用量で十分な鎮痛効果が得られず、かつ高用量で得られるベネフィットがそれに伴うかなりのリスクを明らかに上回る患者にのみ、高用量へのタイトレーション(用量の漸増)を行うこと。
- 用量にかかわらず、オピオイド系鎮痛薬を継続する必要があるか、また嗜癖、誤用、あるいは乱用の徴候が現れていないか、定期的に再評価すること。
- 患者および介護者に対し、オピオイド系鎮痛薬を処方内容と異なる方法で使用した場合、あるいはアルコール、またはベンゾジアゼピン系薬や他の中枢神経系(CNS)抑制薬と同時

摂取した場合に過量服用のリスクが高まる可能性があること、また呼吸抑制の徴候・症状をどのように見分けるかについて助言すること。

- 過量服用または過量服用が疑われる場合など、オピオイド系薬が関わる救急治療に naloxone が用いられる。オピオイド過量服用のリスクの高い患者に対しては、オピオイド系薬の処方時に必ず naloxone の同時処方を検討するか、または各州の要件もしくはガイドラインにもとづき naloxone を入手する方法について助言すること。Naloxone は、処方薬と非処方薬いずれも、FDA の承認を受けた製品がある。
- 患者に対し、処方薬の調剤時に渡される患者向け医薬品ガイド (Medication Guide)^J に目を通すよう促すこと。医薬品ガイドには重要な新しい情報が記載されている。また、副作用、その医薬品の使用目的、適切な使用方法と保管方法、その医薬品の使用中に注意すべき他の事項など、患者が医薬品について知っておくべき重要事項が説明されている。
- FDA が医薬品の安全性問題を追跡できるように、オピオイド系鎮痛薬、あるいは他の医薬品に関わる有害事象を FDA MedWatch プログラム^K に報告すること。

◇背景およびデータの要約

オピオイドが関与する過量服用死はこの15年間増加の一途をたどっており、2017年(死亡47,600例)～2021年(80,411例)には激増がみられた²⁾。オピオイド関連の死亡の多くは違法な fentanyl および fentanyl 類似化合物によるものである²⁾が、FDA が進めているオピオイド系鎮痛薬の処方情報改訂作業には、さまざまな統計が役立っている。人口あたりのオピオイド系鎮痛薬の調剤件数は大幅に低下したにもかかわらず(2012年は100人あたり81.3件の処方を調剤、2020年は100人あたり43.3件)¹⁾、処方オピオイド鎮痛薬が関与する過量服用死はその間もあまり減少がみられず、2021年には16,706例であった²⁾。死亡率に関するこれらの統計では、オピオイドが関与する過量服用死全体に占める処方オピオイド鎮痛薬の割合が過小評価されている可能性が高い。

データから、オピオイド系鎮痛薬を処方された患者の一部はオピオイド系薬の非医療的使用や他の規制薬物の使用へ移行する可能性のあることが示唆される。2019～2021年に実施された研究では、heroin、違法 fentanyl の使用、あるいは処方オピオイド鎮痛薬の非医療的使用を報告した異なる3つの州の148人の参加者に対し、詳細な聞き取り調査を研究者が行っている³⁾。これらの参加者のうち90%が最初の曝露は処方オピオイド鎮痛薬であったと報告し、そのうち半数近く(48%)は処方箋によって入手したと回答した。多くの参加者は、オピオイド系薬を非医療的に長年使用していると報告した。一部の参加者は、違法オピオイドを使用するようになった理由として、オピオイドの過剰処方対策として実施された^L施策や処方指針により、処方オピオイドへのアクセスが図らずも(それまで処方されていたオピオイドが急に中止されるなどの)不適切なやり方で制限されたことが

^J Medication Guidesは以下のサイトで検索出来る。

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=medguide.page>

^K MedWatchオンライン自発報告サイト<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm>

^L 文献3 [The effects of opioid policy changes on transitions from prescription opioids to heroin, fentanyl and injection drug use: a qualitative analysis](#)を参考に補足した。(訳注)

影響したかもしれないと報告している。

オピオイドクライシスの影響は、死亡率のみならず、それに関連した疾病率や社会的コストにまで及んでいる。12歳以上の米国人のうち、2021年に560万人(2%)が過去1年間にオピオイド使用障害(OD) ^Mが生じたと報告している⁷⁾。オピオイドが関わる非致死性の過量服用による健康への影響には、オピオイド誘発性呼吸抑制などの急性の合併症、および脳損傷などのより重篤な慢性合併症がある⁴⁾。小児やその家族への影響には、メンタルヘルス上の問題、薬物使用、物質使用障害の発現、偶発的オピオイド中毒、オピオイド過量服用により親を失うこと⁵⁾などがある。

一部の急性疼痛症状で、オピオイド系鎮痛薬が多くの人に過剰処方され続けていることがエビデンスから示唆される。2019年までに発表された研究を対象としたシステマティックレビューで、外科手術後のオピオイド系鎮痛薬の院外使用に関する患者からの報告を検討した結果、飲み残した錠剤に関する調査の中で、処方された全錠剤の25～98%が残薬として報告され、多くの研究では50～70%が残薬であったと報告している⁶⁾。外科手術後に飲み残しのオピオイド系薬があったと報告している患者が多いことが調査から示されている^{11,12,13)}。急性および慢性の疼痛症状の多くでは、オピオイド系薬以外にも有効な治療法(非薬理的、薬理的のいずれも)が見出されている。さまざまな症状で、非オピオイド系薬がオピオイド系鎮痛薬と劣らぬ有効性をもつ場合がある^{14,15)}。

◇オピオイド誘発性痛覚過敏(OIH)

オピオイド系鎮痛薬はオピオイド誘発性痛覚過敏(OIH)との関連がみられている。OIHとは、オピオイド系薬が疼痛の増加(痛覚過敏)、または疼痛への過敏(アロディニア)を引き起こすことをいう。疼痛の増加は用量の増量後に起こることが多く、適切な診断と症状管理により速やかに回復する。

鎮痛のためオピオイド系鎮痛薬を使用していた時期に痛覚過敏やアロディニアを報告していた患者が46人特定された(短期使用8人、長期使用38人)。これらの症例は、FDA有害事象報告システム(FAERS) ^Nに報告されたものか、または医学文献⁹⁾から見出されたものに限られているため、FDAが認識していない症例もあると考えられる。症例にはさまざまなオピオイド系鎮痛薬が関連していたが、最も多かったのはmorphine, hydromorphone, fentanyl/fentanyl類似化合物であった。患者が治療していた原疾患で最も多く報告されていたのはがんであった。可能性のあるOIHの他の原因(疾患の増悪など)は除外された。患者は、オピオイド系鎮痛薬の使用中止後に疼痛が軽減したと報告していた。OIHの機序はまだ十分解明されていないが、複数の生化学的経路が関係していると考えられている。

文献および関連資料

- 1) Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, November 10, 2021, U.S. Opioid Dispensing Rate Maps, <https://www.cdc.gov/dr>

^M opioid use disorder

^N <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>

- [ugoverdose/rxrate-maps/index.html](https://www.fda.gov/oc/foia/overdose/rxrate-maps/index.html).
- 2) National Institute on Drug Abuse, February 9, 2023, Drug Overdose Death Rates, <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>.
 - 3) Dickson-Gomez J, S Krechel, A Spector, M Weeks, J Ohlrich, HD Green Montaque, J Li, July 21, 2022, The effects of opioid policy changes on transitions from prescription opioids to heroin, fentanyl and injection drug use: a qualitative analysis, *Subst Abuse Treat Prev Policy*, 17(1):55, doi: 10.1186/s13011-022-00480-4.
 - 4) Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation, 2019, Non-Fatal Opioid Overdose and Associated Health Outcomes: Final Summary Report, <https://aspe.hhs.gov/reports/non-fatal-opioid-overdose-associated-health-outcomes-final-summary-report-0>.
 - 5) Winstanley E, A Stover, September 2019, The Impact of the Opioid Epidemic on Children and Adolescents, *Clin Ther*, 41(9):1655–1662, epub ahead of print July 11, 2019, doi: 10.1016/j.clinthera.2019.06.003.
 - 6) Mallama CA, C Greene, AA Alexandridis, JK McAninch, G Dal Pan, T Meyer, January 3, 2022, Patient-Reported Opioid Pain medicine Use After Discharge from Surgical Procedures: A Systematic Review, *Pain Med*, 23(1):29–44. doi: 10.1093/pm/pnab244. PMID: 34347101.
 - 7) Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2022, Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2021 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. PEP22-07-01-005, NSDUH Series H-57), Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, <https://www.samhsa.gov/data/report/2021-nsduh-annual-national-report>
 - 8) Coyle, D. T., Pratt, C. Y., Ocran-Appiah, J., Secora, A., Kornegay, C., & Staffa, J. (2018). Opioid pain medicine dose and the risk of misuse, overdose, and death: A narrative review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 27(5), 464-472. doi:10.1002/pds.4366.
 - 9) Guichard, L., Hirve, A., Demiri, M., & Martinez, V. (2021). Opioid-induced Hyperalgesia in Patients with Chronic Pain: A Systematic Review of Published Cases. *Clin J Pain*, 38(1), 49-57. doi:10.1097/ajp.0000000000000994.
 - 10) Mattson, C.L., et al., *Drug Overdose Deaths in 28 States and the District of Columbia: 2020 data from the State Unintentional Drug Overdose Reporting System (SUDORS)*. SUDORS Data Brief, No 1, Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services, 2022. Figure 3. Accessed Jan 23, 2023, available from: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/databriefs/sudors-1.html>.
 - 11) Thiels CA, DS Ubl, KJ Yost, SC Dowdy, TM Mabry, HM Gazelka, RR Cima, EB Habermann, September 2018, Results of a Prospective, Multicenter Initiative Aimed at Developing Opioid-prescribing Guidelines After Surgery, *Ann Surg*, 268(3):457–468. doi: 10.1097/SLA.0000000000002919. PMID: 30004924.

- 12) Howard R, B Fry, V Gunaseelan, J Lee, J Waljee, C Brummett, D Campbell Jr, E Seese, M Englesbe, J Vu, 2019, Association of Opioid Prescribing With Opioid Consumption After Surgery in Michigan, *JAMA Surg*, 154(1):e184234, epub ahead of print January 16, 2019, doi: 10.1001/jamasurg.2018.4234.
- 13) The NO PAin Investigators, 2022, Effect of a Postoperative Multimodal Opioid-Sparing Protocol vs Standard Opioid Prescribing on Postoperative Opioid Consumption After Knee or Shoulder Arthroscopy: A Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 328(13):1326–1335, doi: 10.1001/jama.2022.16844.
- 14) Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022; 71:1-95.
- 15) Krebs EE, A Gravely, S Nugent, AC Jensen, B DeRonne, ES Goldsmith, K Kroenke, MJ Bair, S Noorbaloochi, 2018, Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 319(9):872–882, doi: 10.1001/jama.2018.0899.

関連情報

- [FDA Overdose Prevention Framework](#) (FDAの過量服用防止活動)
- [Opioid Medications](#) (オピオイド系薬)
- [Opioid Overdose](#) (オピオイドの過量服用)
- [Misuse of Prescription Pain Relievers](#) (処方鎮痛薬の誤用)
- [Information about Naloxone](#) (Naloxoneに関する情報)

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】

[Vol.16 No.23 \(2018/11/15\)](#) R01

「FDAはオピオイド鎮痛薬の適正・合理的な処方を促進するための新たな安全対策を承認—速放性オピオイド鎮痛薬にもREMSを初めて適用」

[Vol.16 No.08 \(2018/04/19\)](#) R01

「オピオイド系処方箋鎮咳・感冒薬:18歳以上の成人に使用を限定するための製品表示改訂をFDAは要求」

[Vol.15 No.12 \(2017/06/15\)](#) R01

「Codeine含有処方箋鎮痛・鎮咳薬およびtramadol含有処方箋鎮痛薬:FDAは小児での使用を制限し,授乳婦では使用しないよう勧告」

[Vol.13 No.23 \(2015/11/19\)](#) R02

「鎮痛薬tramadol:17歳以下の小児でのリスクをFDAが評価中」

[Vol.13 No.03 \(2015/02/12\) R01](#)

「鎮痛薬(処方箋薬, OTC薬):妊娠中の使用に伴うリスクについてFDAがレビュー」

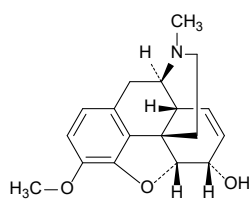
【NZ MEDSAFE】

[Vol.16 No.16 \(2018/08/09\) R02](#)

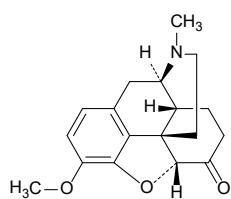
「Methadone:薬物相互作用」

薬剤情報

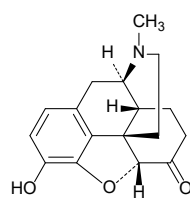
- ◎Codeine〔コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate (JP), ジヒドロコデインリン酸塩, Dihydrocodeine Phosphate (JP), オピオイド受容体作動薬, 麻薬性鎮痛薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Hydrocodone〔オピオイド受容体作動薬, 麻薬性鎮痛薬〕海外:発売済
※別名: dihydrocodeinone
- ◎Hydromorphone〔ヒドロモルフォン塩酸塩, Hydromorphone Hydrochloride, オピオイド受容体作動薬, 麻薬性鎮痛薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Morphine〔モルヒネ塩酸塩水和物, Morphine Hydrochloride Hydrate (JP), モルヒネ硫酸塩水和物, Morphine Sulfate Hydrate (JP), オピオイド受容体作動薬, 麻薬性鎮痛薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Oxycodone〔オキシコドン塩酸塩水和物, Oxycodone Hydrochloride Hydrate (JP), 麻薬性鎮痛薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Oxymorphone〔オピオイド受容体作動薬, 麻薬性鎮痛薬〕海外:発売済
- ◎Fentanyl〔フェンタニル, フェンタニルクエン酸塩, Fentanyl Citrate (JP), フェンタニル塩酸塩, Fentanyl Hydrochloride, オピオイド受容体作動薬, 麻薬性鎮痛薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Buprenorphine〔ブプレノルフィン, ブプレノルフィン塩酸塩, Buprenorphine Hydrochloride (JP), オピオイド受容体作動薬, 非麻薬性鎮痛薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Tramadol〔トラマドール塩酸塩, Tramadol Hydrochloride (JP), オピオイド受容体作動薬, 非麻薬性鎮痛薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Naloxone〔ナロキソン塩酸塩, Naloxone Hydrochloride (JP), オピオイド受容体拮抗薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Diacetylmorphine〔オピオイド受容体作動薬〕
※Diacetylmorphine (別名heroin;ヘロイン)は, 国連の「麻薬に関する単一条約(1961年)」で薬物規制スケジュールI(乱用の恐れがあり, 悪影響を及ぼす物質)およびIV (Iの中でも特に危険で, 医療上の有用性がない物質)に指定されている。この条約の締結国(2020年5月末現在, 我が国を含む186か国・地域)において, 医薬品としての使用は認められていない。
※DiacetylmorphineはINNではなくWHOのATC分類による表記。



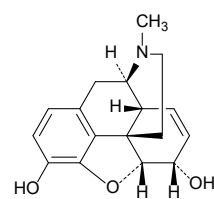
Codeine



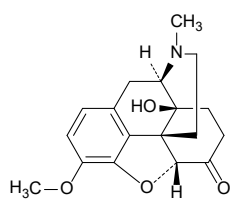
Hydrocodone



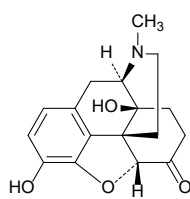
Hydromorphone



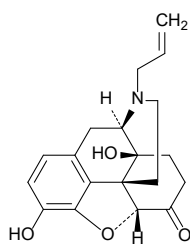
Morphine



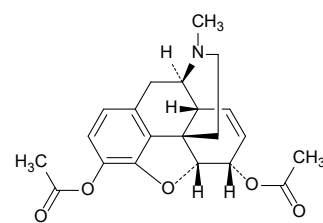
Oxycodone



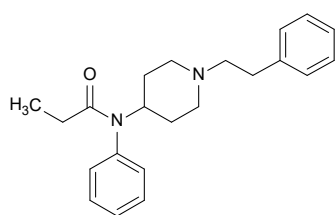
Oxymorphone



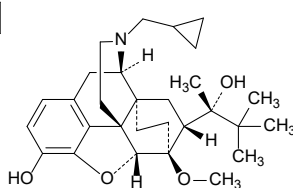
Naloxone



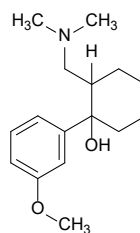
Diacetylmorphine



Fentanyl



Buprenorphine



Tramadol

Vol.21 (2023) No.14 (07/06) R02

【 英MHRA 】

- 直接作用型経口抗凝固薬(DOAC):新たな小児用製剤が利用可能;および腎機能障害患者における用量調節に改めて注意喚起

Direct-acting oral anticoagulants (DOACs): paediatric formulations; reminder of dose adjustments in patients with renal impairment

Drug Safety Update Volume 16, Issue 10, May 2023

通知日:2023/05/25

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-paediatric-formulations-reminder-of-dose-adjustments-in-patients-with-renal-impairment>

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1159156/May-2023-DSU.pdf

(抜粋)

Rivaroxaban[‘Xarelto’]およびdabigatran etexilate[‘Pradaxa’]の新たな小児用製剤について安全使用に役立つリスク最小化のための資材が利用可能となっている。またMHRAは、医療従事者に対し、腎障害を有するすべての患者に直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)^Aが確実に適正用量で投与されるようにするため、最新の助言を参照するよう要請する。



◆医療従事者向け助言

- これらの医薬品を小児に使用する場合、投薬関連過誤のリスクを低減するため、親/養育者に対しdabigatran顆粒およびrivaroxaban顆粒の溶解および投与について助言すること。また、小児における安全使用に役立つ新たな使用説明書および他の教育資材の重要性を伝えること。
- 腎障害を有するすべての患者に直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)が確実に適正用量で投与されるようにし、適正用量を確実に維持するために治療中の患者の腎機能をモニターすること。
- 血栓塞栓性イベントまたは出血性イベントなど、DOACとの関連が疑われる有害反応はすべて、Yellow Card^Bを介して報告すること。

◆医療従事者から患者および介護者に伝えるべき助言

- DOACは、血栓形成を予防する効果がある医薬品のクラスであり、脳卒中、心臓発作、および血栓に関連するその他の疾患を予防するために使用される。

^A direct-acting oral anticoagulants

^B Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。 <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

- DOACを処方された小児および青少年の親/養育者は、本薬の溶解・投与方法に関する指示を記載した小冊子である使用説明書(IFU)^Cに目を通して、その指示に従うべきである。
- DOACを使用している腎障害患者はすべて、適正用量を確実に維持するため、定期的に治療の評価を受けることになる。
- 患者または介護者は、これらの医薬品について懸念がある場合は、担当医に相談すべきである。



◇小児用製剤が利用可能に^D

DOACは、抗凝固作用関連のさまざまな適応で承認を受けている(後述する「DOACに関する[詳細情報](#)」の項の全適応を参照)。利用可能なDOACには、直接作用型第Xa因子阻害薬であるapixaban [‘Eliquis’], edoxaban [‘Lixiana’], rivaroxaban [‘Xarelto’], 直接トロンビン阻害薬のdabigatran etexilate [‘Pradaxa’]などがある。すべてのDOACで、リスクを最小化するための資材として、処方者向けガイドおよび患者用アラートカード^Eが用意されている。

Rivaroxabanおよびdabigatranは、18歳未満の患者における静脈血栓塞栓症(VTE)の治療およびVTE再発抑制の適応が承認されている。Rivaroxabanについては、体重30 kgまでの小児を対象とした経口懸濁用顆粒剤が利用可能である。Dabigatranについては、北アイルランドで小児用製剤が利用可能である。

これらの医薬品を処方された小児および青少年のすべての親/養育者に対し、包装箱に同梱されている使用説明書(IFU) ([rivaroxaban](#)および北アイルランドの[dabigatran](#))を読み、それに従うよう伝えるべきである。この説明書には小児用製剤の溶解・投与方法が記載されている。また、rivaroxabanの経口懸濁用顆粒剤向けの患者向けアラートカード^Eを介してrivaroxabanの溶解・投与方法を示す[教育用ビデオ\(オンライン\)](#)の利用が可能である。

◇腎機能に応じたDOACの用量および使用制限

◇小児に関する助言

小児に対するDOACの用量は体重にもとづき決定される。1歳未満の小児にrivaroxabanを使用する場合は、血清クレアチニンを用いて腎機能を測定すべきである。血清クレアチニン値が97.5パーセントイル値を超える1歳未満の小児では、rivaroxabanの使用は推奨されない(製品情報を参照)。

その他の小児については、糸球体濾過量(GFR)を測定すべきである^F。糸球体濾過量が50 mL/min/1.73 m²未満の小児患者では、rivaroxabanによる治療は推奨されず(1歳以上)、dabigatranの使用は禁忌である。

^C Instructions for Use

^D 日本国内においてもrivaroxabanのドライシロップ小児用製剤が販売されている。(訳注)

^E patient alert card: 患者向けの使用上の注意や副作用が記載されたカード(訳注)

^F British National Formulary (BNF) for Children resources on [Prescribing in renal impairment](#)

◇成人に関する助言

腎機能障害を有する患者ではDOACの曝露量が増加する。そのため、腎機能に応じて調整した適切な用量を使用することが重要である。

成人の腎機能は、Cockcroft-Gault式を用いてクレアチニン・クリアランス(CrCl)を算出することで評価すべきである。腎機能障害患者への処方に関するBNFの資料を参照のこと。

腎機能障害を有する患者においては、有効性と安全性が継続的に確保されるよう、定期的に治療を評価すべきであり、必要に応じて用量調節を行う。

腎機能障害患者へのDOACの使用に関する推奨事項は、[2020年6月発行のDrug Safety Update](#)で公表された。医療従事者からの問い合わせを受けて、成人向けの最新のDOAC推奨事項を以下に掲載する(表1)。下表では、各DOACについて、適応別、および腎機能障害の重症度別の用量調節をさらに明確に示している。

表1: 腎機能障害を有する成人におけるDOACの推奨

腎機能障害の重症度 〔クレアチニン・クリアランス(CrCl)〕	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
末期(CrCl 15 mL/min未満)	禁忌	推奨されない	推奨されない	推奨されない
重度(CrCl 15~29 mL/min)**	禁忌	VTEp および VTEtの適応では慎重に使用すること。SPAFの場合は用量減量が推奨される	すべての適応で用量減量が推奨される	すべての適応において慎重に使用すること。SPAFでは用量調節が推奨される。VTEtでは用量調節を検討すべきである
中等度(CrCl 30~49 mL/min)**	VTEpでは用量調節が推奨される。SPAFおよびVTEtでは用量調節を検討すべきである	一部の患者*で、SPAFでは用量減量を要する	すべての適応で用量減量が推奨される	SPAFでは用量調節が推奨される。VTEtでは用量調節を検討すべきである
軽度(CrCl 50~80 mL/min)**	用量調節の必要なし	一部の患者*で、SPAFでは用量減量を要する	用量調節の必要なし***	用量調節の必要なし

CrCl=クレアチニン・クリアランス

SPAF=非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制

VTEp=待機的人工股関節(または膝関節)置換術の患者における静脈血栓塞栓症(VTE)の発症抑制

VTEt=深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療、VTEイベントの再発抑制

* 血清クレアチニン値が1.5 mg/dL(133 μmol/L)以上で、かつ年齢が80歳以上または体重が60 kg以下の患者

** Edoxabanについては、中等度~重度の腎機能障害はCrCl 15~50 mL/minと定義

*** 非弁膜症性心房細動(NVAF)を有し、かつクレアチニン・クリアランスが高い患者については、臨床試験において、凝固能管理が十分に行われているwarfarinに比して、edoxabanではクレアチニン・クリアランスの上昇に伴って有効性が低下する傾向がみとめられた。そのため、NVAFを有し、かつCrCl高値の患者では、血栓塞栓リスクおよび出血リスクを慎重に評価した上でのみedoxabanを使用すべきである

◇DOACに関する詳細情報(適応症について)

DOACは経口抗凝固薬である。DOACの適応は以下の通りである:

- リスク因子(うっ血性心不全, 高血圧, 75歳以上の高齢, 糖尿病, 脳卒中もしくは一過性脳虚血発作の既往, など)を1つ以上有する非弁膜症性心房細動の成人患者における, 脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制(DOAC全製品)
- 成人での深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療, ならびに再発抑制(DOAC全製品)
- 待機的人工股関節(または膝関節)置換術を受けた患者での静脈血栓塞栓症の発症抑制(dabigatran, apixaban, rivaroxaban)
- 出生~18歳未満の小児患者における静脈血栓塞栓症イベント(VTE)の治療, ならびにVTEの再発抑制(dabigatranおよびrivaroxaban)
- Acetylsalicylic acid^G(ASA)のみとの併用, もしくはclopidogrelまたはticlopidineのいずれかとASAとの併用による, 心臓バイオマーカーの上昇を伴う急性冠動脈症候群後の成人患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制(rivaroxaban 2.5 mgのみ)
- 虚血性イベントのリスクが高い冠動脈疾患または症候性末梢動脈疾患の成人患者において, ASAとの併用時のアテローム血栓性イベントの抑制(rivaroxaban 2.5 mgのみ)

DOACは, 抗リン脂質抗体症候群の患者には推奨されない^H。人工心臓弁を有する患者では, dabigatranは禁忌であり, 他のDOACは推奨されない。

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【英MHRA】

[Vol.17 No.14 \(2019/07/11\)](#) R03

「直接作用型経口抗凝固薬(DOAC):抗リン脂質抗体症候群患者で血栓イベント再発のリスクが上昇」

[Vol.16 No.24 \(2018/11/29\)](#) R02

「Rivaroxaban[‘Xarelto▼’]:経カテーテル的大動脈弁置換術施行患者での使用で, 原因を問わない死亡, 血栓塞栓性イベント, および出血イベントの増加が臨床試験で示される」

【EU EMA】

[Vol.17 No.14 \(2019/07/11\)](#) R02

「直接作用型経口抗凝固薬(DOAC):安全性シグナルとして特定された有害事象:抗リン脂質抗体症候群患者での血栓症再発」

^G JANおよびJPの表記ではaspirin(訳注)

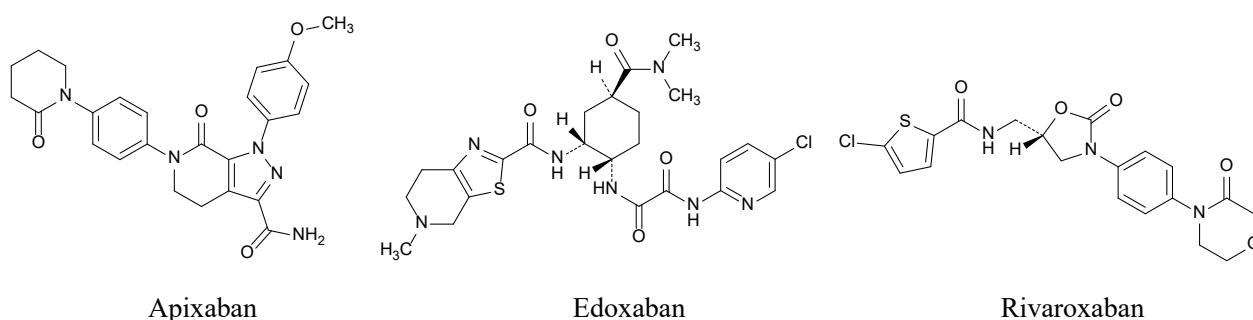
^H [Direct-acting oral anticoagulants \(DOACs\): increased risk of recurrent thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome](#)

NIHS医薬品安全性情報[Vol.17 No.14 \(2019/07/11\)](#) R03「直接作用型経口抗凝固薬(DOAC):抗リン脂質抗体症候群患者で血栓イベント再発のリスクが上昇」を参照。

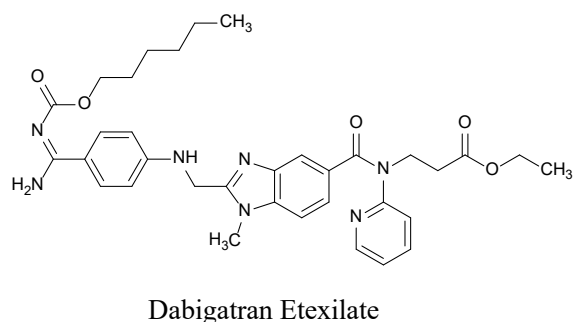
薬剤情報

- ◎Rivaroxaban〔リバーロキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Apixaban〔アピキサバン, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Dabigatran Etxilate〔ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etxilate Methanesulfonate, 直接トロンビン阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Edoxaban〔エドキサバントシル酸塩水和物, Edoxaban Tosilate Hydrate, 第Xa因子阻害薬, 抗血液凝固薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Acetylsalicylic acid〔アスピリン, Aspirin (JP, USAN), NSAID, 抗血小板薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ※Acetylsalicylic acidはINNではなくWHOのATC分類による表記
- ◎Clopidogrel〔クロピドグレル硫酸塩, Clopidogrel Sulfate (JP), チエノピリジン誘導体, 抗血小板薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ticlopidine〔チクロピジン塩酸塩, Ticlopidine Hydrochloride (JP), 抗血小板薬〕国内:発売済 海外:発売済

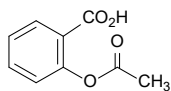
• 直接作用型第Xa因子阻害薬



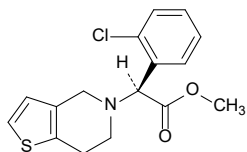
• 直接トロンビン阻害薬



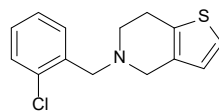
• 抗血小板薬



Acetylsalicylic acid
(Aspirin)



Clopidogrel



Ticlopidine

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子